

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 151800 B



(21) Patentansøgning nr.: 4410/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 265/30

(22) Indleveringsdag: 17 okt 1980

(41) Alm. tilgængelig: 21 apr 1981

(44) Fremlagt: 04 jan 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 okt 1979 GB 7936502

(71) Ansøger: JOHN *WYETH & BROTHER LIMITED; Huntercombe Lane South; Taplow; Maidenhead; Berkshire, GB

(72) Opfinder: Alan Chapman *White; GB, Edwin Trevor *Edington; GB

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af et 2-phenylenmorpholinderivat, herunder dettes optiske isomere, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf**

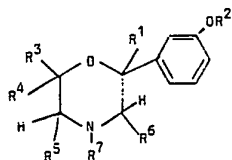
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

Sammendrag.

4410-80

Morpholinderivater med den almene formel



(1)

hvori R¹ er alkyl, R² er hydrogen, alkyl, benzyl, al-oxymethyl eller acyl, R³ er hydrogen, alkyl eller phenyl, R⁴, R⁵ og R⁶ indbyrdes uafhængigt er hydrogen eller alkyl, og R⁷ er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, tetrahydrofurylmethyl eller cycloalkylmethyl, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

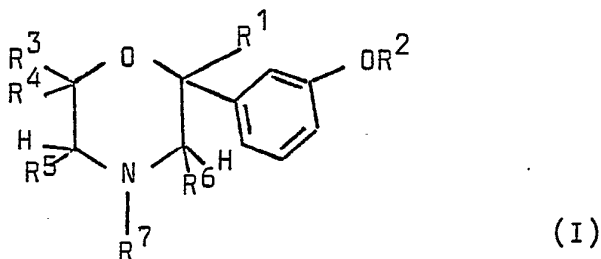
Forbindelser med formelen I har analgesisk og/eller opiat-antagonistisk aktivitet og er således egnet til brug i analgetika og/eller opiatantagonistiske midler.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

0

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangs-
måde til fremstilling af hidtil ukendte 2-phenylenmorpholin-
derivater med den almene formel

5



10

hvor R^1 er C_{1-6} alkyl, R^2 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, benzyl,
 C_{1-6} alkoxyethyl eller en C_{2-6} alkanoylgruppe, R^3 er hydro-
gen, C_{1-6} alkyl eller phenyl, R^4 , R^5 og R^6 hver for sig er
hydrogen eller C_{1-6} alkyl, med den forudsætning, at mindst
15 én af grupperne R^5 og R^6 er hydrogen, og R^7 er hydrogen,
 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-6} alkyl,
2-tetrahydrofurylmethyl eller C_3 - eller C_4 -cycloalkylmethyl,
herunder disses optiske isomere, eller farmakologiske accep-
table syreadditionssalte deraf.

20

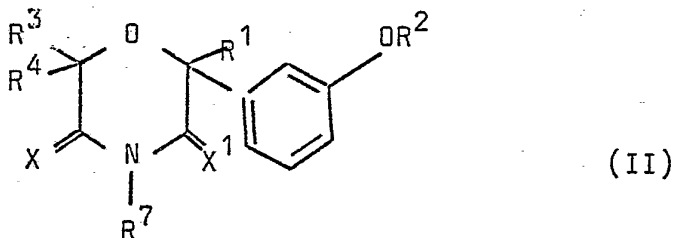
Ovennævnte substituentter og delgrupper indeholdende
1-6 carbonatomer indeholder dog fortrinsvis 1-4 carbonatomer.
Når en hvilken som helst af grupperne R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6
og R^7 f.eks. er en alkylgruppe, kan denne f.eks. være methyl,
ethyl, propyl eller butyl. Når R^7 er alkenyl eller alkynyl,
25 er sådanne hensigtsmæssige grupper f.eks. allyl, 2-methyl-2-
propenyl, 3-methylbut-2-ethyl og propynyl. Når R^7 er C_3 - el-
ler C_4 cycloalkylmethyl, er denne altså cyclopropylmethyl
eller cyclobutylmethyl. Når R^7 er phenylalkyl, kan denne
gruppe f.eks. være benzyl eller phenethyl. Når R^2 er en
30 C_{2-6} alkanoylgruppe, er denne fortrinsvis acetyl, propionyl
eller butyryl. Når R^2 er alkoxyethyl, er denne gruppe for-
trinsvis en methoxyethylgruppe.

35

En foretrukken gruppe forbindelser med den almene
formel I er sådanne, hvor R^1 er en ethylgruppe, R^2 er hy-
drogen, R^3 er hydrogen eller alkyl, f.eks. methyl, R^4 , R^5
og R^6 er hydrogen, og R^7 er alkyl, f.eks. methyl.

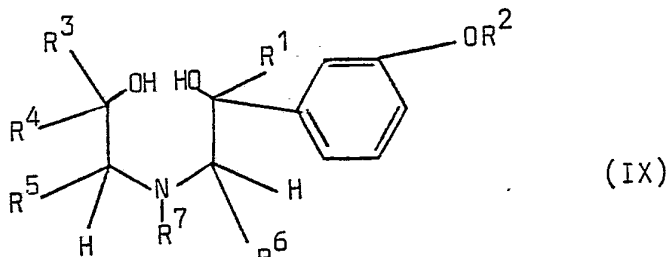
0 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved,
at man

a) reducerer en forbindelse med den almene formel



10 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^7 er som ovenfor defineret, X er
oxo eller har delstrukturen $\begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, hvor R^5 er som ovenfor
defineret, og X^1 er oxo eller har delstrukturen $\begin{matrix} R^6 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, hvor
15 R^6 er som ovenfor defineret, med den forudsætning, at mindst
den ene af X og X^1 er oxo, eller at man

b) til fremstilling af en forbindelse med den almene
formel I, hvori R^7 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller phenyl- C_{1-6}
alkyl, cyclodehydratiserer en diol med den almene formel



25 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som ovenfor defineret, og
 R^7 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller phenyl- C_{1-6} alkyl, eller at
man

c) til fremstilling af en forbindelse med den almene
formel I, hvori R^7 er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alky-
30 nyl, phenyl C_{1-6} alkyl, 2-tetrahydrofurylmethyl eller C_3 -
eller C_4 -cycloalkylmethyl, N-alkylerer en forbindelse med
den almene formel I, hvori R^7 er hydrogen, eller at man

d) til fremstilling af en forbindelse, hvori R^2 er
hydrogen, deetherificerer en forbindelse med den almene
35 formel I, hvori R^2 er C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxyethyl eller

0

benzyl, eller at man

e) til fremstilling af en forbindelse, hvori R^7 er hydrogen, dealkylerer eller debenzylterer en forbindelse med den almene formel I, hvori R^7 er C_{1-6} alkyl eller benzyl,

5

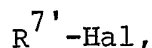
og om nødvendigt adskiller produktets isomere, frigør den frie base med formlen I fra et dannet syreadditionssalt og/eller omdanner en fri base med den almene formel I til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

10

Forbindelsen med den almene formel II kan reduceres med f.eks. et hydridoverføringsmiddel, f.eks. lithiumaluminiumhydrid.

Når først en forbindelse med den almene formel I er fremstillet, kan den omdannes til en anden forbindelse med den almene formel I ved i og for sig kendte metoder. F.eks. kan en forbindelse, hvori R^7 er alkyl, alkenyl, alkynyl, phenylalkyl, 2-tetrahydrofurylmethyl eller cycloalkylmethyl, ifølge variant c) fremstilles ved N-alkylering af en forbindelse, hvori R^7 er hydrogen. Ved udtrykket "N-alkylering" forstås indførelse på morpholinringens nitrogenatom af en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en phenylalkylgruppe, en 2-tetrahydrofurylmethylgruppe eller en cycloalkylmethylgruppe. Ved en metode til udførelse af N-alkyleringen omsættes en forbindelse med den almene formel I, hvori R^7 er hydrogen, med et halogenid med den almene formel

25



30

hvor $R^{7'}$ er alkyl, alkenyl, alkynyl, phenylalkyl, 2-tetrahydrofurylmethyl eller cycloalkylmethyl, i nærværelse af et syrebindende middel såsom et alkalimetalcarbonat, f.eks. kaliumcarbonat, fortrinsvis i opløsning i et organisk opløsningsmiddel.

35

0

Alternativt kan forbindelsen med den almene formel I, hvori R^7 er hydrogen, alkyleres ved reduktiv alkylering, f.eks. ved behandling med et aldehyd og hydrogen i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator. En foretrukken metode til cycloalkylmethylering indebærer omsætning af den N-

5 -usubstituerede forbindelse med et cycloalkylcarbonylchlorid til dannelse af et mellemprodukt i form af en N-carbonylcycloalkylforbindelse, der reduceres med f.eks. et hydridoverføringsmiddel.

10

En forbindelse med den almene formel I, hvori R^2 er et hydrogenatom, kan ifølge variant d) fås ud fra en tilsvarende forbindelse, hvori R^2 er alkyl, alkoxyethyl eller benzyl ved fraspaltning af ethergruppen på kendt måde, f.eks. ved at behandle alkyl- eller benzyletheren med hydrogenbromid eller

15 bortribromid, ved behandling af alkyletheren med diisobutylaluminiumhydrid, eller ved at underkaste benzyletheren hydrogenolyse, eller ved at behandle alkoxyethyletheren med fortyndet syre. Ligeledes kan en forbindelse med den almene formel I, hvori R^7 er benzyl, hydrogenolyses til en forbindelse med

20 den almene formel I, hvori R^7 er hydrogen, der om ønsket derpå kan alkyleres således som ovenfor beskrevet.

Forbindelser, hvori R^7 er alkyl, især methyl, kan ifølge variant e) også dealkyleres til forbindelser, hvori R^7 er hydrogen, f.eks. ved omsætning med ethyl-, phenyl-, vinyl- eller 2,2,2-trichlorethyl-chlorformiat, hvorefter den herved

25 fremkomne N-substituent fjernes med f.eks. fortyndet syre eller zink og eddikesyre eller under basiske betingelser, der ligeledes har vist sig velegnede.

To eller flere af de ovenfor anførte fremgangsmådevarianter til indbyrdes omdannelse af forbindelser med den almene formel I kan om ønsket udføres konsekutivt.

30

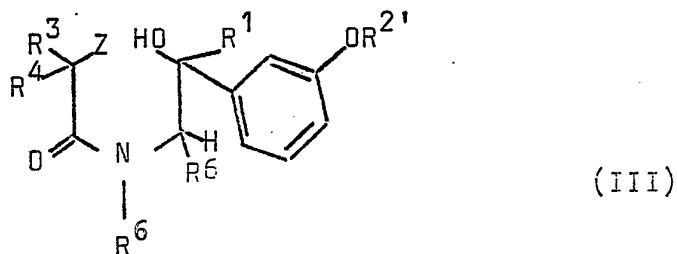
Den foretrukne forbindelse med den almene formel II er en sådan, hvori X betegner oxo, og X^1 har delstrukturen

35 $\begin{matrix} & R^6 \\ & \diagdown \\ & C \\ & \diagup \\ H \end{matrix}$. Denne forbindelse kan fremstilles ved cyclisering af

0

et halogenamid med den almene formel

5



hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^6 og R^7 er som ovenfor defineret, $R^{2'}$ er
 10 alkyl, alkoxymethyl eller benzyl, og Z er brom eller chlor.
 Om ønsket kan $R^{2'}$ -gruppen, der kan være alkyl, alkoxymethyl eller
 benzyl, i det herved fremkomne amid med den almene for-
 mel II, omdannes til en anden R^2 -gruppe, der kan være hydro-
 gen eller acyl, ved udvælgelse af en hensigtsmæssig metode
 15 blandt de ovenfor beskrevne i forbindelse med den indbyrdes
 omdannelse af R^2 -grupperne i forbindelsen I. Om ønsket kan et
 amid med formlen II, hvori R^4 er hydrogen, alkyleres til dan-
 nelse af et amid, hvor R^4 er alkyl, f.eks. ved omsætning med
 et alkylhalogenid i nærværelse af en stærk base. Eksempler på
 20 sådanne stærke baser er anført nedenfor.

Cycliseringen af halogenamidet med den almene formel III
 kan udføres med et basisk middel såsom et alkalimetahydrid el-
 ler alkalimetahydroxid. Halogenamidet fremstilles fortrinsvis
 ved at kondensere et α -halogensyrehalogenid med den almene for-
 25 mel

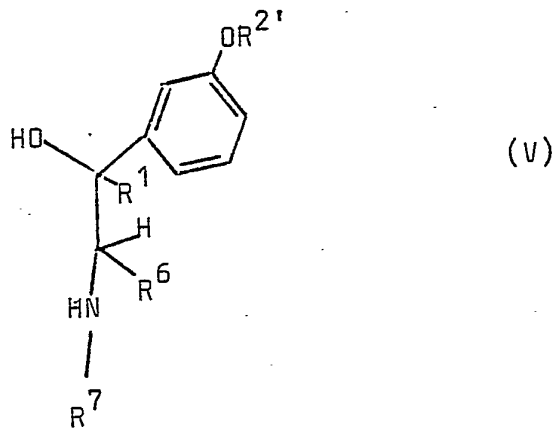


30 hvor R^3 , R^4 og Z er som ovenfor defineret, og Z^1 er chlor
 eller brom, med en aminoalkohol med den almene formel

0

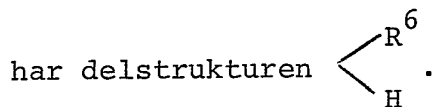
5

10



hvor R^1 , $R^{2'}$, R^6 og R^7 er som ovenfor defineret. Kondensationen kan gennemføres i nærværelse af et basisk kondenseringsmiddel, f.eks. triethylamin. Det er ikke nødvendigt at rense halogenamidet med formlen III fra reaktionsblandingen. Den rå forbindelse

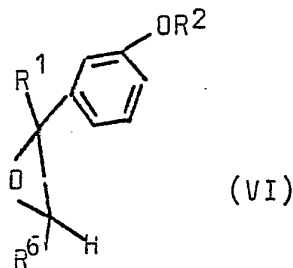
15 kan cycliseres direkte til forbindelsen II, hvor X er oxo og X^1



α -Halogensyrehalogenidet med formlen IV og aminoalkoholen med formlen V er kendte forbindelser eller kan fremstilles

20 ved kendte metoder for analoge forbindelser. En foretrukken metode til fremstilling af aminoalkoholen med formlen V indebærer omsætning af en oxiran med den almene formel

25



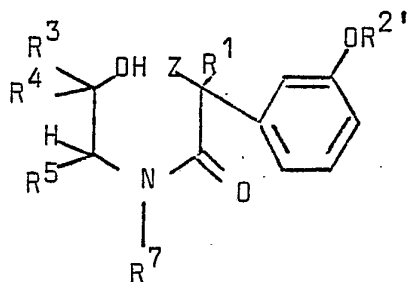
30

hvori R^1 , R^2 og R^6 har den ovenfor anførte betydning, med en amin med den almene formel



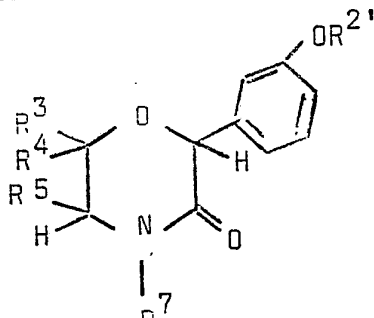
0 hvori R^7 er som ovenfor anført.

Amiderne med den almene formel II, hvori X^1 betegner
 oxo, og X har delstrukturen $\begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, kan fremstilles på analog
 5 måde med den ovenfor beskrevne vedrørende amiderne, hvorved
 X betegner oxo, og X^1 har delstrukturen $\begin{matrix} R^6 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, f.eks. ved cy-
 clisering af et halogenid med formlen



15 hvori R^1 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 og Z er som ovenfor defineret.

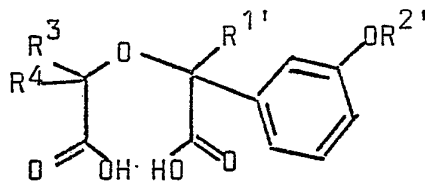
Alternativt kan en forbindelse med den almene formel



(VIII)

25 hvor $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 og R^7 er som ovenfor defineret, alkyleres,
 f.eks. med et alkylhalogenid i nærværelse af en stærk base så-
 som natriumamid, lithiumdiisopropylamid, lithiumtetramethylpi-
 peridid, brommagnesiumdiisopropylamid eller N-tertiærbutylcyclo-
 hexylamid, til dannelselse af det ønskede amid med den almene for-
 mel II. Forbindelsen med den almene formel VIII kan fremstilles
 30 på analog måde som beskrevet ovenfor vedrørende fremstillingen
 af amidet med den almene formel II, hvori X er oxo, f.eks. ved
 kondensering af et hensigtsmæssigt α -halogensyrehalogenid med
 en passende aminoalkohol. Forbindelserne med formlen II, hvori
 X og X^1 begge er oxo, kan fremstilles ved at omsætte en dicarb-
 35 oxylsyre med den almene formel

0



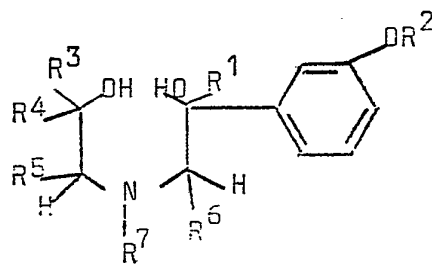
5

hvor $R^{2'}$, R^3 og R^4 er som defineret ovenfor og $R^{1'}$ er hydrogen eller alkyl, med ammoniak eller med en amin med formelen NH_2R^7 , hvor R^7 er som ovenfor defineret, og hvor $R^{1'}$ er hydrogen, og C-alkylere produktet til dannelselse af en forbindelse, hvori R^1 er alkyl. Reaktion med ammoniak giver en forbindelse med formelen II, hvori R^7 er hydrogen, der om ønsket kan alkyleres til dannelselse af en forbindelse, hvori R^7 er alkyl. C-alkyleringen kan gennemføres med et alkylhalogenid i nærværelse af en stærk base. Eksempler på stærke baser er som ovenfor anført.

15

Ved fremgangsmådevariant b) fremstilles forbindelserne med den almene formel I, hvori R^7 er hydrogen, alkyl eller phenylalkyl, ved at cyclodehydratisere en diol med den almene formel

20



(IX)

25

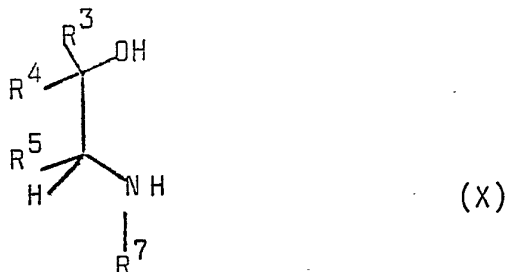
hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 er som ovenfor defineret. Fortrinsvis er R^3 og/eller R^4 hydrogen. Cyclodehydratiseringen kan gennemføres under sure betingelser, f.eks. med saltsyre, brombrintesyre eller svovlsyre. Under visse betingelser (f.eks. tilbagesvaling med koncentreret brombrintesyre) kan en alkylgruppe R^2 i diolen med formelen IX spaltes fra til dannelselse af et produkt med formelen I, hvori R^2 er hydrogen. Diolen med

35

0

den almene formel IX kan fremstilles ved omsætning af en oxiran med den ovenfor anførte almene formel VI med en hydroxyamin med den almene formel

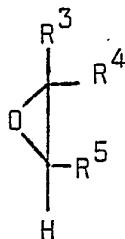
5



10

hvor R^3 , R^4 , R^5 og R^7 er som ovenfor defineret, eller ved at omsætte en oxiran med den almene formel

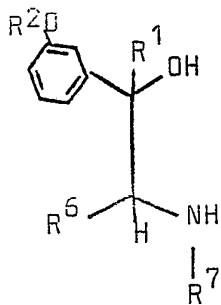
15



20

hvor R^3 , R^4 og R^5 er som ovenfor defineret, med en hydroxyamin med den almene formel

25



hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^7 er som ovenfor defineret.

30

Hvis den ønskede forbindelse ved en hvilken som helst variant af fremgangsmåden ifølge opfindelsen således som ovenfor beskrevet fås i form af et syreadditionssalt, kan den tilsvarende frie base fås ved at gøre en opløsning af syreadditionssaltet basisk. Hvis produktet fra fremgangsmåden ifølge opfindelsen omvendt er en fri base, kan et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt fås ved at opløse den frie base i

35

0

et hensigtsmæssigt organisk opløsningsmiddel og behandle opløsningen med en syre i overensstemmelse med gængse metoder til fremstilling af syreadditionssalte ud fra basiske forbindelser.

5 Eksempler på syreadditionssalte er sådanne dannet med uorganiske eller organiske syrer såsom svovlsyre, saltsyre, brombrintesyre, phosphorsyre, vinsyre, fumarsyre, maleinsyre, citronsyre, eddikesyre, myresyre, methansulfonsyre og p-toluensulfonsyre.

10 Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har et eller flere asymmetriske carbonatomer og kan foreligge i form af de rene enantiomorphe forbindelser eller som blandinger af sådanne enantiomorphe, f.eks. som racemater og diastereoisomere. Hvis f.eks. R^3 og R^4 er forskellige, men R^5 og R^6 begge er hydrogen, har forbindelserne to asymmetriske carbonatomer, og blandinger af sådanne diastereoisomere kan 15 adskilles ved chromatografi, f.eks. højtrykssvæskechromatografi, eller ved fraktioneret krystallisation. Forholdet mellem diastereoisomerene i blandingen kan påvirkes ved valget af reagens, som anvendes ved cycliseringsmetoden til fremstilling af udgangsmaterialerne eller slutforbindelserne. Optiske isomere 20 kan fremstilles ved at opløse en racemisk blanding i dens optisk aktive komponenter ved inden for litteraturen beskrevne standardmetoder. Racematerne kan fremstilles ved en hvilken som helst af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder. Det vil forstås, at den optiske opløsning kan udføres på den racemiske blanding 25 af det ønskede slutprodukt eller kan gennemføres på et racemisk forstadie af den ønskede forbindelse, forudsat at yderligere kemisk omsætning ikke bevirker racemisering.

30 Ved en hvilken som helst af de ovenfor anførte fremgangsmådevarianter vælges reaktionsbetingelserne under hensyn til passende aktivitet og stabilitet for substituenterne, således at man let og sikkert når frem til det ønskede produkt.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede hidtil ukendte forbindelser har farmakologisk aktivitet, nemlig 35 lig analgetisk aktivitet og/eller opiat-antagonistisk aktivi-

0 tet, der begge beror på samme grundeffect, dvs. alle de om-
handlede forbindelser reagerer med opicid-receptorer, således
som indiceret ved standardfarmakologisk afprøvning. f.ske.
frembringer en af isomerene af 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-
5 -4,6-dimethylmorpholin ("isomer B" i eksempel 5 nedenfor),
som er en repræsentativ forbindelse for de ved fremgangsmå-
den ifølge opfindelsen fremstillede, analgesi hos 10 rotter
ud af 10 ved en dosering på 25 mg/kg indgivet subcutant og
således som bestemt ved haleudsvingsmetoden på rotter (på
10 grundlag af den D'Amour og Smith i J. Pharmacol, 1941, 72,
74 beskrevne metode). Den samme forbindelse har ved en med
phenylbenzoquinoninduceret vridningsprøve (på grundlag af
den af E. Siegmund m.fl. i Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1957,
95, side 729-731 beskrevne metode) et ED₅₀ på 0,66 mg/kg sub-
15 cutant. Forbindelsen har ED₅₀ på 1,9 mg/kg indgivet subcutant
ved en metode til bestemmelse af opiat-antagonistisk aktivi-
tet på grundlag af den Aceto m.fl. i Brit. J. Pharm. 1969,
36, side 225-239 beskrevne metode. Selv om nogle af forbin-
20 delserne anvendes ved yderligere omdannelser til fremstil-
ling af andre af de i krav 1 definerede forbindelser ved frem-
gangsmåden ifølge opfindelsen, har de alle den ovenfor be-
skrevne fælles farmakologisk virkning, som er både nyttig
og uventet.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstille-
25 de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I eller
deres farmaceutisk acceptable salte kan anvendes i farmaceu-
tiske midler i tilknytning til en farmaceutisk acceptabel bæ-
rer. En hvilken som helst velegnet bærer som er kendt inden
for teknikken, kan anvendes til fremstilling af sådanne far-
30 maceutiske sammensætninger.

Fortrinsvis foreligger den farmaceutiske sammensætning
i enhedsdosisform, f.eks. som tabletter og kapsler. I en så-
dan form underinddeles præparatet i enhedsdoser indeholdende
passende mængder af det aktive ingrediens. Mængden af aktivt
35 ingrediens i en enhedsdosis af sammensætningen kan varieres

0 eller indstilles fra 5 mg eller derunder til 500 mg eller end-
og mere, alt efter det særlige behov og aktiviteten for det
pågældende aktive ingrediens. Sådanne præparatformer kan også
indbefatte de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstil-
5 lede forbindelser alene, dvs. i fraværelse af bæreren, hvor
forbindelserne i sig selv kan udgøre enhedsdosisformer.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af
fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

10 Eksempel 1.

2-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)oxiran

En opløsning af 88,3 g (0,4 mol) trimethylsulfonium-
iodid i 500 ml tør dimethylsulfoxid sættes langsomt til 9,6 g
(0,4 mol) natriumhydrid i en atmosfære af nitrogen under kraftig
15 omrøring, idet temperaturen ikke tillades at overstige 10°C. Ef-
ter 2 timer er hydrogenudviklingen i det væsentlige fuldstændig.
Under opretholdelse af temperaturen behandles den grå blanding
med en suspension af 48 g (0,293 mol) 3-methoxypropiophenon i
100 ml tør dimethylsulfoxid. Blandingen omrøres ved omgivelses-
20 temperatur i 1,5 timer og derpå ved 50°C i 1 time. Den afkølede
blanding behandles med 250 ml vand og rystes derefter med to por-
tioner med 400 ml ether. Etherlagene vaskes med vand og tørres
over magnesiumsulfat, hvilket giver en remanens på 67 g 90% ren
epoxid af den i overskriften nævnte forbindelse. Destillation gi-
25 ver 31 g af den i overskriften nævnte forbindelse med kogepunkt
80-86°C/1 mm Hg.

Eksempel 2.

α-Ethyl-(3-methoxy)-α-[(methylamino)methyl]benzenmethanol

30 10,4 g 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)oxiran opvarmes med
50 ml 33%'s ethanolisk methylamin i en 300 ml bombe ved 90°C i
5 timer. Olien, som bliver tilbage efter fjernelse af opløs-
ningsmidlet, opløses i 200 ml ether og syrnes med etherisk hy-
drogenchlorid. Det hvide bundfald krystalliseres to gange fra
35 isopropylalkohol, hvilket giver den i overskriften nævnte for-

0

bindelse i form af sit hydrochlorid (6,4 g med smeltepunkt 180-182°C).

Analyse

Beregnet for $C_{12}H_{19}NO_2HCl$: C = 58,68% H = 8,2% N = 5,7%

5

Fundet: C = 58,8% H = 8,5% N = 5,8%

Eksempel 3.

6-Ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-2,4-dimethyl-3-morpholinon

a) En opløsning af 7,9 g (0,1 mol α -ethyl-(3-methoxy)-
10 $-\alpha$ -[(methylamino)methyl]benzenmethanol og 13,9 ml (0,1 mol) triethylamin i 200 ml tør toluen behandles med 0-5°C med en opløsning af 21,6 g (0,1 mol) 2-brompropionylbromid i 100 ml toluen. Blandingen omrøres i 1 time ved omgivelsestemperatur og vaskes derpå ved 2 molar saltsyre (2 x 50 ml) med 2 x 50 ml vand
15 og tørres ($MgSO_4$). Efter fjernelse af opløsningsmiddel er der 33,0 g rått N-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)]-N-methyl-2-brompropionamid tilbage.

b) En opløsning af 33 g af ovennævnte bromamid i 100 ml tør toluen sættes til 7,2 g (0,3 mol) natriumhydrid i 200 ml
20 tør dimethylformamid, således at temperaturen ikke overstiger 10°C, i en atmosfære af nitrogen. Efter opvarmning til 90°C i 1,5 timer afkøles blandingen og hældes forsigtigt ud i 1500 ml vand. Toluenulaget skilles fra, og det vandige lag rystes med 2 x 800 ml toluen. De kombinerede toluenulag vaskes med 2 x 1000 ml
25 vand og tørres ($MgSO_4$). Fjernelse af opløsningsmidlet efterlader den i overskriften nævnte forbindelse (udbytte 24,1 g) som en orange olie. En lille mængde destilleres for at tilvejebringe en analytisk prøve, der viser sig at have kogepunkt 140-147°C/-0,35 mm H_g. Chromatografi viser, at produktet indeholder diastereoisomer A (tilsyneladende 2R^x, 6R^x-konfiguration) og
30 diastereoisomer B (tilsyneladende 2R^x, 6R^x-konfiguration) i forholdet ca. 2:1.

Analyse

Beregnet for $C_{15}H_{21}NO_3$: C = 68,4% H = 8,04% N = 5,32%

35

Fundet: C = 68,1% H = 8,3% N = 4,8%.

0

c) Det rå bromamid fra trin a) (91 g) i 250 ml isopropylalkohol sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 56 ml 10 molært natriumhydroxid i 450 ml isopropylalkohol ved en temperatur mellem 10 og 15°C. Efter ca. 1 time ved stuetemperatur fjernes isopropylalkoholen under nedsat tryk, produktet fortyndes med vand og ekstraheres over i ether. De organiske ekstrakter vaskes med vand og 2 molær saltsyre. Efter tørring (MgSO₂) fjernes opløsningsmidlet, hvorved efterlades en olie, som efter destillation giver 55,4 g af en viskos farveløs væske med kogepunkt 162-164°C/1 mbar. Gasvæskechromatografi (glc) viser, at produktet indeholder 47% diastereomer A (tilsyneladende 2R^x, 6R^x-konfiguration) og 53% diastereomer B (tilsyneladende 2R^x, 6S^x-konfiguration).

15 Eksempel 42-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin

4,5 g (0,017 mol) 6-ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-2,4-dimethyl-3-morpholinon i 100 ml tør ether sættes til en suspension af 3,0 lithiualuminiumhydrid i 100 ml tør ether, og suspensionen koges under tilbagesvaling i 6 timer. Efter omrøring ved omgivelsestemperatur natten over behandles den afkølede blanding med en opløsning af 40 g kaliumnatriumtartrat i 200 ml vand. Etherlaget kombineres med to 100 ml etherekstrakter af det vandige lag. Etherlagene vaskes med 50 ml vand og tørres (MgSO₄). Fjernelse af opløsningsmiddel efterlader en bleg, stikkende olie (3,5 g) indeholdende en blanding af diastereoisomere. Isomerene adskilles ved chromatografi på silica, idet der elueres med ethylacetat, og de herved fremkomne baser omdannes til deres hydrochlorider med følgende resultat.

30 Hydrochlorid af den i overskriften anførte forbindelse
(isomer A tilsyneladende 2R^x, 6R^x-konfiguration) smeltepunkt 221-222°C.

Analyse

Beregnet for C₁₅H₂₃NO₂HCl: C = 63,1% H = 8,5% N = 4,9%

35 Fundet: C = 63,1% H = 8,7% N = 4,8%.

0 Hydrochlorid af den i overskriften nævnte forbindelse
(isomer B tilsyneladende $2R^*$, $6S^*$ -konfiguration) smeltepunkt
188-190°C.

Analyse

5 Beregnet for $C_{15}H_{23}NO_2, HCl$: C = 63,1% H = 8,5% N = 4,9%
Fundet: C = 62,9% H = 8,7% N = 4,9%.

Eksempel 5.2-Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin

10 a) Isomer A:

7,0 g 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin
koges under tilbagesvaling i 2,5 timer med 50 ml vandig 48%'s
brombrintesyre. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under nedsat
tryk inddampes remanensen igen under anvendelse af isopropylal-
15 hol til fjernelse af de sidste spor af HBr. Ved fraktioneret kry-
stallisation af remanensen (10,5 g) fra isopropylalkohol/ether
fås 1,53 g 95%'s stereokemisk ren forbindelse som anført i over-
skriften i form af isomer A-hydrobromid med smeltepunkt 241-245°C.

Analyse

20 Beregnet for $C_{14}H_{21}NO_2, HBr$: C = 53,2% H = 7,0% N = 4,4%
Fundet: C = 53,0% H = 7,2% N = 4,05%.

NMR-data indicerer, at isomer A tilsyneladende er ($2R^*$,
 $6R^*$)-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholinforbindel-
sen:

25 1H NMR af hydrobromidet i $MeOH-d_4$ (60 MHz varian EM 360
instrument).

Signaler angives som : kemisk skift (δ i ppm af tetrame-
thylsilan som intern standard) multiplicitet (s - singlet,
d - dublet, t - triplet, q - quartet, m - multiplet, dd - dublet
30 af dubletter, dt - dublet af tripletter), idet koblingskonstanter
er anført i Hz.

0,75, t, 7Hz, CH_3CH_2 - ; 1,25, d, 6Hz, 6Me; 1,75, q, 7Hz,
 CH_3CH_2 - ; 2,8, t, 12Hz, H5 aksial; 2,95, s, 4Me; 3,1, d, 12Hz,
H3 aksial; 3,2, d, 12Hz, H5 ækvatorial; 3,9, m, H6 aksial; 4,35,
35 dd, 12Hz og 2Hz, H3 ækvatorial; 6,8 - 7,4, m, aromatiske protoner.

0

b) Isomer B:

Yderligere 6,6 g af methyletheren demetyleres som ovenfor beskrevet. Remanensen krystalliseres fra 100 ml isopropylalkohol, hvilket giver 3,23 g hvide krystaller, der viser sig at
 5 være 88% isomer A. Modervæsken (indeholdende 57% isomer B) gøres basisk med 0,88 M ammoniak. Efter inddampning krystalliseres remanensen fra 30 ml acetonitril (idet der filtreres fra), hvilket giver 1,17 g af phenolen som hvide krystaller (91% isomer B). Phenolen omdannes til hydrobromidet i 30 ml isopropylalkohol,
 10 og efter afkøling udfældes 0,9 g hvide krystaller af den i overskriften nævnte forbindelse i form af isomer B-hydrobromid med smeltepunkt 222-226°C, der påvises at være 99% ren ved GLC.

AnalyseBeregnet for $C_{14}H_{21}NO_2, HBr$: C = 53,2% H = 7,0% N = 4,4%

15

Fundet: C = 53,5% H = 7,4% N = 4,4%.

Smeltepunkt for hydrochloridet, 259-261°C (sønderdeling).

NMR-data indicerer, at isomer B tilsyneladende er (2R^x, 6S^x)-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholinforbindelsen:

¹H NMR for hydrochloridet i MeOH - d₄ (60MHz - Varian EM360 instrument).
 20

0,6, t, 7Hz, CH₃CH₂; 1,3, d, 6Hz, 6Me; 1,8, m, og 2,8, m, CH₃CH₂; 2,7, m, H5 aksial; 2,8, m, H3 aksial; 2,9, s, 4Me; 3,45, dt, 12Hz og 2Hz, H5 ækvatorial; 3,8, dd, 12 Hz og 2 Hz, H3 ækvatorial; 4,2, m, H6 aksial; 6,8 - 7,3 m, aromatiske protoner.
 25

Eksempel 6.N-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenylbutyl)-N-methyl-2-bromacetamid

30 1,8 ml bromacetyl bromid sættes dråbevis til 4,15 g α-ethyl-(3-methoxy)-α-[(methylamino)methyl]benzenmethanol og 2,76 ml triethylamin i 50 ml methylenchlorid med en sådan hastighed, at temperaturen holdes under 10°C. Efter omrøring ved omgivelsestemperatur i 30 minutter vaskes opløsningen med 20 ml
 35 2 N HCl og 20 ml vand og tørres over magnesiumsulfat. Efter fjer-

0

nelse af opløsningsmidlet efterlades den rå forbindelse som anført i overskriften, der anvendes i eksempel 7 uden yderligere rensning (udbytte 6,4 g).

5

Eksempel 7.

6-Ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-3-morpholinon

Det rå produkt fra eksempel 6 (6,4 g svarende til 0,02 mol) i 30 ml tør toluen sættes dråbevis til en suspension af 1,4 g (0,058 mol) natriumhydrid i 100 ml tør dimethylformamid ved 5°C, og blandingen opvarmes til 80°C i 30 minutter. Den afkølede blanding hældes på 200 ml vand og rystes med 4 x 50 ml toluen. Toluenlagene vaskes med 2 x 100 ml vand og tørres over magnesiumsulfat, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse (udbytte 2,6 g), der anvendes som udgangsmateriale i eksempel 8.

15

Eksempel 8.

2-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methylmorpholin

3,6 g 6-ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-3-morpholinon i 100 ml tør ether sættes til en suspension af 1,7 g lithiumaluminiumhydrid i 100 ml ether, og suspensionen koges under tilbagesvaling i 5 timer. Den afkølede blanding behandles med 100 ml vand indeholdende 25 g kaliumnatriumtartrat. Etherlaget kombineres med 2 yderligere etherekstrakter fra det vandige lag, hvorefter kombinationen vaskes med vand og tørres. (MgSO₄). Opløsningsmidlet fjernes, hvorved efterlades 3,6 g af en olie. Denne opløses i 50 ml isopropylalkohol og syrnes med etherisk hydrogenchlorid. Efter afkøling udfælder 2,38 g hvide krystaller af den i overskriften anførte forbindelse i form af dennes hydrochlorid, som har smeltepunkt 214-215°C.

20

25

30

Analyse

Beregnet for C₁₄H₂₁NO₂,HCl: C = 61,87% H = 8,16% N = 5,15%

Fundet: C = 62,15% H = 8,22% N = 4,89%.

0

Eksempel 9.2-Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4-methylmorpholin

4,0 g (0,015 mol) 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methylmorpholin koges under tilbagesvaling i 2,5 timer med 50 ml vand i 48%'s brombrintesyre. Efter inddampning opløses remanensen i 50 ml 2 molar natriumhydroxid, og det ikke-phenoliske materiale (som udgør ca. 1,0 g) ekstraheres med ether. De vandige lag neutraliseres med fast ammoniumchlorid, og phenolen ekstraheres med ether/chloroform. Efter fjernelse af opløsningsmidlerne opløses remanensen (1,3 g) i isopropylalkohol og behandles med 40%'s vandig HBr. Efter inddampning krystalliseres remanensen fra isopropylalkohol som hydrobromid-semiisopropanolatet af den i overskriften anførte forbindelse i et udbytte på 1,24 g med smeltepunkt 99-104°C.

15

AnalyseBeregnet for $C_{13}H_{19}NO_2, HBr, 1/2 (C_3H_7OH)$:

C = 52,41% H = 7,28% N = 4,2%

Fundet:

C = 52,0% H = 7,24% N = 3,8%.

20

Eksempel 10.2-(3-Methoxyphenyl)-2-methyloxiran

100 g (0,45 mol) trimethyloxosulfoniumiodid sættes som en opløsning i 100 ml dimethylsulfoxid til en omrørt afkølet suspension af natriumhydrid (22,6 g af en 50%'s oliedispersion vasket fri for olie med ether) under nitrogen, idet den indre temperatur holdes på 20°C ved afkøling med is. Efter omrøring ved stuetemperatur i 1 time tilsættes 45 g (0,3 mol) 3-methoxyacetophenon i 100 ml af en 1:1 blanding af tør tetrahydrofuran og dimethylsulfoxid. Reaktionsblandingen opvarmes langsomt til 50°C over 1 time og holdes ved denne temperatur i 1 time. Blandingen afkøles, holdes på isvand og ekstraheres med 4 x 150 ml ether. De kombinerede ekstrakter vaskes med saltvand, tørres ($MgSO_4$) og inddampes til en olie (udbytte 34,0 g) og anvendes rå til fremstillingen af (3-methoxy)- α -methyl- α -[(methylamino)methyl]benzenmethanol i eks.11.

30

0

Eksempel 11.(3-Methoxy)- α -methyl- α -[(methylamino)methyl]benzenmethanol

34,0 g 2-(3-methoxyphenyl)-2-methyloxiran omrøres med
 100 ml 33%'s vandig methylamin og 200 ml 33%'s alkoholisk methyl-
 5 amin natten over ved omgivelsestemperatur. Blandingen inddampes
 til en olie under nedsat tryk, opløses i 2 molær saltsyre og eks-
 traheres med toluen. Efter at den vandige syre er gjort basisk
 med 5 molær natriumhydroxid, ekstraheres den basiske olie med to-
 luen og tørres (MgSO_4). Opløsningsmidlet fjernes under nedsat
 10 tryk, hvorved den i overskriften anførte forbindelse efterlades
 som en olie (udbytte 27,7 g). Hydrochloridet dannes i isopropyl-
 alkohol/etherisk hydrogenchlorid og viser sig at have smeltepunkt
 155-156°C.

Analyse

15 Beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2, \text{HCl}$: C = 57,0% H = 7,8% N = 6,0%
 Fundet: C = 57,55% H = 8,3% N = 5,8%.

Eksempel 12.6-(3-Methoxyphenyl)-2,4,6-trimethyl-3-morpholinon

20 28,7 g (0,13 mol) 2-brompropionylbromid i 100 ml di-
 chlormethan sættes dråbevis under omrøring til en opløsning
 af 25,9 g (0,13 mol) (3-methoxy)-2-methyl-2-[(methylamino)methyl]-
 benzenmethanol og 13,5 g triethylamin i 200 ml dichlormethan, i-
 det temperaturen ved reaktionen holdes mellem 10 og 15°C ved af-
 25 køling med is. Efter 2 timer vaskes reaktionsblandingen med vand,
 fortyndet saltsyre og saltvand, tørres (MgSO_4) og inddampes til
 en olie (udbytte 46,9 g). De sidste spor af dichlormethan fjernes
 fra olien ved inddampning med toluen. Olien opløses i 200 ml tør
 toluen og sættes dråbevis til en omrørt natriumhydridsuspension
 30 (9,6 g, 0,2 mol af en 50%'s dispersion i olie, der i forvejen er
 vasket med ether) i 200 ml tør dimethylformamid under nitrogen.
 Den exoterme reaktion, som herved finder sted, holdes ved 35°C
 ved at indstille tilsætningshastigheden. Når tilsætningen er til-
 endebragt, opvarmes reaktionsblandingen til 85°C i 20 minutter.
 35 Reaktionsblandingen afkøles og sættes forsigtigt til 300 ml is-

0

vand. Blandingen ekstraheres med toluen, og de organiske ekstrakter vaskes med fortyndet saltsyre og derpå med saltvand. Efter tørring (MgSO_4) fjernes opløsningsmidlet, hvorved efterlades en olie, der destilleres, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse (udbytte 25,8 g) som en farveløs olie med kogepunkt 148-149°C ved 0,7 mbar. GLC viser, at produktet er en blanding af diastereoisomere indeholdende 65% isomer A (tilsyneladende $2R^*6R^*$ -konfiguration) og 35% isomer B (tilsyneladende $2R^*6R^*$ -konfiguration).

10

Eksempel 13.

2-(3-methoxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin

15 15,8 g af den ovenfor anførte blanding af isomere af 6-(3-methoxyphenyl)-2,4,6-trimethyl-3-morpholinon i 50 ml tør ether sættes dråbevis til en omrørt suspension af 4,0 g lithiumaluminiumhydrid i 250 ml ether. Efter opvarmning under tilbagesvaling i 3 timer afkøles reaktionsblandingen, og komplekset dekomponeres ved forsigtig successiv tilsætning af 4 ml vand, 8 ml 20 2 molær natriumhydroxid og vandfrit MgSO_4 . Det uorganiske materiale filtreres fra, og filtratet fjernes under nedsat tryk, hvilket giver 15 g af en olie.

Diastereoisomerene adskilles på en søjle med Woelm silica-gel med aktivitet I, idet der elueres med ethylacetat, hvilket givet 8,95 g isomer A (tilsyneladende $2R^*6R^*$ -konfiguration) 25 og 4,67 g isomer B (tilsyneladende $2R^*6S^*$ -konfiguration).

De to diastereoisomere omdannes til deres krystallinske hydrochlorider til yderligere karakterisation.

Isomer A (tilsyneladende $2R^*6R^*$ -konfiguration) smeltepunkt 215-218°C.

30

Analyse

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2, \text{HCl}$: C = 61,9% H = 8,2% N = 5,15%

Fundet: C = 61,9% H = 8,4% N = 5,1%.

0

Eksempel 14.a) 2-(3-hydroxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin (Isomer A)

2,03 g 2-(3-methoxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin

(isomer A) opvarmes ved kogning under tilbagesvaling med 15 ml

5 gendestilleret, konstant kogende brombrintesyre. Efter

afkøling og fortynding med vand gøres reaktionsblandingen

basisk med koncentreret vandigt ammoniak, hvilket giver en

olie, som størker til dannelse af 1,34 g granuleret fast stof.

Det faste stof omkrystalliseres fra toluen/let jordolie (koge-

10 punkt 60-80°C), hvilket giver 1,03 g fjeragtige nåle med

smeltepunkt 150-151°C.

AnalyseBeregnet for $C_{13}H_{19}NO_2$: C = 70,55% H = 8,65% N = 6,3%

Fundet: C = 70,9% H = 8,6% N = 6,2%

15

NMR-data indikerer, at produktet tilsyneladende

har (2R*, 6R*)-konfiguration.

b) 2-(3-hydroxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin (Isomer B)

2,49 g 2-(3-methoxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin-

20 -hydrochlorid (isomer B) opvarmes ved kogning under tilbage-

svaling med 20 ml gendestilleret, konstant kogende brombrinte-

syre under nitrogen i 1 time. Efter afkøling og fortynding

med vand til 40 ml gøres blandingen basisk med koncentreret

vandig ammoniak. Olien, som herved udfældes, ekstraheres

25 med dichlormethan. Efter tørring ($MgSO_4$) fjernes opløsnings-

midlet, hvilket giver en farveløs olie, som ved krystalli-

sation fra toluen giver 1,16 g farveløse rhombiske krystaller

med smeltepunkt 142-143°C.

Analyse

30

Beregnet for $C_{13}H_{19}NO_2$: C = 70,55% H = 8,65% N = 6,3%

Fundet: C = 70,5% H = 8,7% N = 6,05%

NMR-data indikerer, at produktet tilsyneladende har

(2R*, 6S*)-konfiguration.

0

Eksempel 15. α -Ethyl- α -[N-(2-hydroxypropyl)aminomethyl]-3-methoxybenzenmethanol

14 g (0,079 mol) 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)oxiran
5 og 100 g (1,33 mol) 1-amino-propanol koges under tilbage-
svaling med 50 ml ethanol i 12 timer. Opløsningsmidlet og
overskud af aminopropanol fjernes under nedsat tryk. Re-
manensen opløses i 80 ml methanol og syrnes med etherisk
hydrogenchlorid. Methanolet fordampes, og remanensen optages
10 i 250 ml vand. Ikke-basisk materiale ekstraheres ved at
ryste den vandige opløsning med tre portioner på 100 ml
ether. Det vandige lag neutraliseres med et stort overskud
af 0,88 molær ammoniak og ekstraheres med 3 x 100 ml ether.
Etherlagene vaskes med vand og tørres ($MgSO_4$). Efter fjernelse
15 af opløsningsmidlet efterlades den i overskriften anførte
forbindelse i en renhed på 98% (udbytte 12,3 g).

Eksempel 16.2-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-6-methylmorpholin

20

Metode A

Produktet fra eksempel 15 (1,77 g svarende til 0,007 mol)
behandles dråbevis ved $0^{\circ}C$ med 2,3 ml koncentreret svovlsyre.
Det herved fremkomne grønne gummi tillades at henstå natten
over ved stuetemperatur og behandles derpå med 25 ml knust
25 is og efter grundig blanding med 50 ml vand. Opløsningen
neutraliseres med overskud af ammoniak og rystes med 2 x 50 ml
ether. Etherlagene vaskes og tørres ($MgSO_4$) og inddampes,
hvilket giver 360 mg af den i overskriften anførte forbindelse
som en 50:50 blanding af diastereoisomere.

30

Metode B

a) 25 g (0,14 mol) 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)oxiran
i 50 ml ethanol opvarmes med 60 ml 0,88 molær ammoniak i en
300 ml bombe ved $90^{\circ}C$ i 16 timer. Efter inddampning opløses
remanensen i methanol og syrnes med koncentreret saltsyre.
35 Methanolet afdampes, og remanensen opløses i 300 ml
2 molær saltsyre og rystes med 2 x 200 ml toluen. Det vandige

0

lag gøres basisk til pH = 14 med 5 molær natriumhydroxid, og aminen ekstraheres tilbage i 2 x 200 ml toluen. Toluenlaget tørres ($MgSO_4$) og inddampes, hvilket giver en lysebrun olie. Denne opløses i 100 ml isopropylalkohol og syrnes med etherisk hydrogenchlorid. Efter afkøling udfældes hvide krystaller af α -(aminomethyl)- α -ethyl-(3-methoxy)benzenmethanol-hydrochlorid (udbytte 11,5 g), smeltepunkt 160-165°C.

5

AnalyseBeregnet for $C_{11}H_{17}NO_2HCl$: C = 57,92% H = 7,83% N = 6,04%

10

Fundet: C = 57,8% H = 8,2% N = 5,0%

15

b) En opløsning af 15 g (0,077 mol) α -aminomethyl- α -ethyl-(3-methoxy)benzenmethanol og 10,8 ml triethylamin i 100 ml dichlormethan ved 0°C behandles langsomt ved 8,12 ml (0,077 mol) 2-brompropionylbromid over 30 minutter. Efter yderligere 2 timer behandles den nu afkølede blanding med 100 ml vand. Dichlormethanlaget vaskes med 100 ml 5 molær saltsyre og vand og tørres over magnesiumsulfat. Remanensen, som indeholder 22,8 g N-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)butyl]-2-brompropionamid, anvendes uden yderligere rensning.

20

c) En opløsning af 22,6 g N-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)butyl]-2-brompropionamid i 50 ml tør dimethylformamid sættes langsomt til en suspension af 6,7 g natriumhydrid i 130 ml dimethylformamid ved 8°C. Blandingen opvarmes til 90°C i 2 timer under nitrogen. Den afkølede suspension behandles med 200 ml vand og rystes med 2 x 100 ml toluen. Toluenlagene vaskes med vand og tørres over magnesiumsulfat, hvilket giver 15,8 g af en olie, der krystalliseres fra ether.

25

30

Den rå 6-ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-3-morpholinon sættes i ether til en afkølet suspension af 12 g lithiumaluminiumhydrid i ether og holdes derpå under tilbagesvaling i 6 timer. En opløsning af 132 g kaliumnatriumtrirat i 300 ml vand tilsættes langsomt til den afkølede suspension. Etherlaget vaskes og tørres, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse som en gul olie (udbytte 12,3 g). Både dette stof og stam-morpholinonen er blandinger af lige dele af diastereoisomerene i en renhed på over 95%.

35

0

Eksempel 17.2-Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methylmorpholin

2,63 g 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-6-methylmorpholin
fra eksempel 16 koges under tilbagesvaling med 20 ml vandig
5 48%'s HBr i 2 timer. Efter inddampning behandles remanensen
med isopropylalkohol og geninddampes flere gange, hvilket
til slut giver 2,8 g af et grønt gummi, der opløses i metha-
nol og gøres basisk med 0,88 molær ammoniak. Methanolen og
ammoniaket dampes fra under nedsat tryk, og den vandige
10 rest rystes med 2 x 100 ml chloroform. Chloroformlagene va-
skes, tørres og inddampes, hvilket efterlader en orange olie
(udbytte 8,4 g), der krystalliseres fra 25 ml ethylacetat.
Det herved opnåede gule, hygroskopiske, faste stof opløses i
15 ml isopropylalkohol og syrnes med etherisk hydrogenchlo-
rid. Efter afkøling fås krystaller af den i overskriften an-
førte forbindelse i form af sit hydrochlorid (udbytte 0,85 g)
med et smeltepunkt på 200-205°C.

Gasvæskechromatografi afslører, at isomerforholdet
er 20:1.

20 Den frie base krystalliseres fra acetonitril, hvilket
giver en analytisk prøve.

Analyse

Beregnet for $C_{13}H_{19}NO_2$: C = 70,55% H = 8,65 % N = 6,33%

Fundet: C = 70,0% H = 9,0% N = 5,9%

25

Eksempel 18.6-(3-methoxyphenyl)-2,2,4,6-tetramethylmorpholin

4,9 g (0,02 mol) 6-(3-methoxyphenyl)-2,4,6-trimethyl-
-3-morpholinon i 100 ml tør tetrahydrofuran sættes dråbevis
under omrøring til 0,04 mol lithiumdiisopropylamid i 75 ml
30 tetrahydrofuran/hexan (1:1). Efter omrøring ved stuetemperatur
i 20 minutter tilsættes 5,6 g (0,04 mol) iodmethan dråbevis.
Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer tilsættes yder-
ligere en portion på 1 ml iodmethan, og reaktionsblandingen
omrøres natten over. Reaktionsblandingen dekomponeres ved
35 tilsætning til en blanding af is og saltsyre, det organiske
lag skilles fra, og det vandige lag ekstraheres med ether.

0 Efter tørring (MgSO_4) fjernes opløsningsmidlet under nedsat tryk, hvilket efterlader 5,6 g 6-(3-methoxyphenyl)-2,2,4,6-tetramethyl-3-morpholon som en farveløs olie.

5 Det rå produkt opløses i 50 ml ether og sættes dråbevis til 2 g lithiualuminiumhydrid i 100 ml ether. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer dekomponeres reaktionsblandingen ved tilsætning af 2 ml vand og 4 ml 2 molar natriumhydroxid. Suspensionen filtreres, og det basiske materiale isoleres i ether. Efter tørring (MgSO_4) fjernes opløsningsmidlet, hvorved den i overskriften anførte forbindelse efterlades som en olie, der omdannes til sit hydrochloridsalt (udbytte 2,4 g) med smeltepunkt $218-220^\circ\text{C}$.

Analyse

Beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NH}_2\text{HCl}$: C = 63,0% H = 8,5% N = 4,9%

15 Fundet: C = 63,6% H = 8,9% N = 4,8%

Eksempel 19.

2-(3-hydroxyphenyl)-2,4,6,6-tetramethylmorpholin

1,4 g 6-(3-methoxyphenyl)-2,2,4,6-tetramethylmorpholin-hydrochlorid opvarmes ved 20 ml koncentreret saltsyre ved kogning under jtilbagesvaling under nitrogen i 3 timer. Den mørke opløsning nedbringes til lille rumfang under nedsat tryk, fortyndes med vand og neutraliseres med ammoniumchlorid. Produktet ekstraheres over i dichlormethan, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til en olie, der krystalliseres fra toluen. Den i overskriften overførte base omdannes til sit hydrobromidsalt ved behandling i isopropylalkohol med en opløsning af hydrogenbromid i tør ether, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse som sit hydrobromid (udbytte 600 mg) med smeltepunkt $216-217^\circ\text{C}$.

Analyse

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{HBr}$: C = 53,2% H = 7,0% N = 4,4%

30 Fundet: C = 53,2% H = 7,05% N = 4,3%

0

Eksempel 20.

2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4,6,6-trimethylmorpholin
 6,6 g (0,03 mol) 6-ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-2,4-
 -dimethyl-3-morpholinon i 20 ml tør tetrahydrofuran sættes
 5 til en afkølet omrørt opløsning af 0,06 mol lithiumdiiso-
 propylamid i 70 ml tetrahydrofuran/hexan (1:1) under nitrogen.
 Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, og der til-
 sættes 8,5 g iodmethan. Reaktionsblandingen omrøres natten
 over ved stuetemperatur og hældes derefter på en blanding
 10 af is og koncentreret saltsyre. Olien ekstraheres med di-
 chlormethan, vaskes med vand, tørres ($MgSO_4$) og inddampes
 til en olie, der udgør et udbytte på 6,8 g 6-ethyl-6-
 -(3-methoxyphenyl)-2,2,4-trimethyl-3-morpholinon.

Den ovenfor anførte olie i 50 ml tør ether sættes
 15 dråbevis til en omrørt suspension af 3 g lithiumaluminium-
 hydrid i 150 ml ether. Efter omrøring ved stuetemperatur i
 2 timer dekomponeres reaktionsblandingen ved tilsætning af
 2 ml vand og 4 ml 4 molær natriumhydroxidopløsning. Efter
 tilsætning af magnesiumsulfat filtreres reaktionsblandingen
 20 og filtratet inddampes til en farveløs olie (udbytte 6,5 g).
 Olien opløses i isopropylalkohol, og en opløsning af hydro-
 genchlorid i tør ether tilsættes, hvilket giver den i
 overskriften nævnte forbindelse i form af sit hydrochlorid
 (udbytte 5,88 g), der fås som fine hvide nåle med smeltepunkt
 25 208-210°C

Analyse

Beregnet for $C_{16}H_{25}NO_2HCl$ C = 64,1% H = 8,7% N = 4,7%

Fundet: C = 63,7% H = 8,8% N = 4,7%

30 Eksempel 21.

2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6,6-trimethylmorpholin
 1 g 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4,6,6-trimethyl-
 morpholin-hydrochlorid opvarmes under N_2 og omrøres ved kogning
 under tilbagesvaling med en opløsning af isobutylaluminium-
 35 hydrid (15 ml af en 25% efter vægt/vægt opløsning i
 toluen) i 24 timer. Reaktionsblandingen afkøles så og

0

dekomponeres ved forsigtig tilsætning af en mættet opløsning af kaliumnatriumtartrat. Toluenlaget skilles fra, og den vandige fase ekstraheres med toluen. Efter at de kombinerede organiske ekstrakter er vasket med mættet natriumchlorid-

5 opløsning, tørres de (MgSO_4) og inddampes til en olie, hvilket giver 742 mg af den i overskriften anførte forbindelse i form af dennes krystallinske hydrochloridsalt med smeltepunkt $185-188^\circ\text{C}$, der fås fra isopropylalkohol og en opløsning af hydrogenchlorid i tør ether.

10

AnalyseBeregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{HCl}$: C = 63,15% H = 8,5% N = 4,9%

Fundet: C = 63,0% H = 8,5% N = 4,9%

Eksempel 22.

15

2-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-6-phenylmorpholin

4,73 g (0,025 mol) 2-chlorphenylacetylchlorid i

20 ml dichlormethan sættes under omrøring og afkøling til en opløsning af 5,35 g (0,025 mol) α -ethyl-3-methoxy- α -[methylamino)methyl]benzenmethanol og 2,53 g (0,025 mol) triethylamin i 50 ml dichlormethan. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer vaskes reaktionsblandingen med vand og fortyndet saltsyre, tørres (MgSO_4) og befries for opløsningsmiddel under nedsat tryk, hvilket giver chloramidet som en mørk olie (8,9 g).

20

25

Det rå chloramid (8,9 g) i 20 ml isopropylalkohol sættes dråbevis under omrøring til en opløsning af 6 ml 10 molær natriumhydroxid i 20 ml isopropylalkohol ved stuetemperatur. Efter 1 time fjernes isopropylalkoholen under nedsat tryk, og den herved fremkomne olie ekstraheres over i trichlormethan. Efter vask med vand og 2 molær saltsyre tørres den organiske fase (MgSO_4) og inddampes, hvilket giver

30 6,2 g 6-ethyl-6-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3-morpholinon som en olie, der ved glc vises at være en blanding af to diastereoisomere i forholdet 60:40.

30

35

Den rå olie i ether sættes til en suspension af 3,0 g lithiumaluminiumhydrid i ether og omrøres ved stuetemperatur

0

i 2 timer. 3 ml vand og 3 ml 10 molær natriumhydroxid
tilsættes derpå, og bundfaldet filtreres og vaskes med vand.
Efter tørring ($MgSO_4$) fjernes opløsningsmidlet, hvorved
efterlades 6,0 g af en olie, der chromatograferes på
5 silica under eluering med ethylacetat/let jordolie (2:1).

Den første diastereoisomer (isomer A), der elueres
fra søjlen, er den i overskriften anførte forbindelse med
den tilsyneladende $2R^*$, $6R^*$ -konfiguration, og den omdannes
sit hydrochloridsalt i et udbytte på 2,34 g med smeltepunkt
10 185-188°C.

Analyse

Beregnet for $C_{20}H_{25}NO_2HCl$: C = 69,0% H = 7,5% N = 4,0%

Fundet: C = 69,4% H = 7,5% N = 4,1%

Det andet produkt (isomer B), som elueres, er den i
15 overskriften anførte forbindelse med den tilsyneladende
 $2R^*$, $6S^*$ -konfiguration, og den omdannes til sit hydrochlorid-
salt (i et udbytte på 830 mg) med smeltepunktet 195-196°C.

Analyse

Beregnet som ovenfor anført for isomer A.

20 Fundet: C = 69,3% H = 7,6% N = 3,9%

Eksempel 23.

2-Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-6-phenylmorpholin

A) 1,0 g 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-6-
25 -phenylmorpholin-hydrochlorid (isomer A fra eksempel 22)
opvarmes ved kogning under tilbagesvaling med 10 ml koncen-
treret saltsyre. Efter 1 time afsættes krystaller af pro-
duktet. Efter afkøling filtreres produktet og vaskes med
vand. Produktet omkrystalliseres fra ethanol/ether, hvilket
30 giver den i overskriften anførte forbindelse med den til-
syndeladende $2R^*$, $6R^*$ -konfiguration (udbytte 660 mg),
smeltepunkt 255-256°C.

Analyse

Beregnet for $C_{19}H_{23}NH_2$, HBr:

35 C = 60,3% H = 6,4% N = 3,7%

Fundet: C = 60,3% H = 6,5% N = 3,9%

0

B) 607 mg 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-
-6-phenylmorpholin-hydrochlorid (isomer B fra eksempel 22)
opvarmes ved kogning under tilbagesvaling med 5 ml koncen-
treret brombrintesyre i 1,25 timer. Efter afkøling ud-
5 skilles krystaller af et mørkt gummi. Brombrintesyre
fjernes under nedsat tryk, og gummiproduktet geninddampes
med portioner af isopropylalkohol. Produktet omkrystalliseres
fra isopropylalkol, hvilket giver den i overskriften angivne
forbindelse, tilsyneladende 2R*, 6S*-konfiguration,
10 (422 mg), smeltepunkt 250-252°C.

AnalyseBeregnet for $C_{19}H_{23}NO_2$, HBr:

C = 60,3% H = 6,4% N = 3,7%

Fundet: C = 60,5% H = 6,5% N = 3,3%

15

Eksempel 242-(3-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylmorpholin

Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-
les ved en analog fremgangsmåde med den i eksemplerne
20 12 og 13 beskrevne under anvendelse af bromacetylbromid
(ved at følge fremgangsmåden i eksempel 6) i stedet for
2-brompropionylbromid. Den i overskriften angivne forbin-
delse fås som sit hydrochlorid med smeltepunkt 245-247°C
(sønderdeling).

25 Analyse:Beregnet for $C_{13}H_{19}NO_2$, HCl: C = 60,5% H = 7,8% N = 5,4%

Fundet: C = 60,6% H = 7,8% N = 5,5%.

30 Eksempel 252-(3-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethylmorpholin

Den i overskriften angivne forbindelse fås som sit
hydrochlorid-kvarthydrat med smeltepunkt 204-206°C ved at
følge en analog fremgangsmåde med den i eksempel 9 angivne.

Analyse:35 Beregnet for $C_{12}H_{17}NO_2$, HCl, 1/4 H₂O C = 58,1% H = 7,5% N = 5,6%

Fundet: C = 58,2% H = 7,5% N = 5,5%.

0

Eksempel 262-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-6-methylmorpholin

1,24 g 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin (isomer A fra eksempel 4) i 10 ml 1,2-dichlor-
ethan behandles med 0,6 ml vinylchlorformiat ved stuetem-
peratur. Efter 5 minutter er der dannet et farveløst bund-
fald. Blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 1 time. Der-
på inddampes blandingen under nedsat tryk, hvilket efterlader en olie, som efter henstand krystalliserer til et grå-
brunt fast stof (udbytte 1,54 g).

Dette faste stof opløses i 75 ml toluen og filtreres. Filtratet inddampes, hvilket efterlader en blegbrun olie, der langsomt krystalliserer (udbytte 1,34 g). Dette materiale omkrystalliseres fra 3 ml cyclohexan, hvilket giver 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-4-vinyloxycarbonylmorpholin (tilsyneladende 2R^x, 6R^x-konfiguration) som farveløse krystaller (udbytte 0,87 g), smeltepunkt 86-88°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₇H₂₃NO₄: C = 66,9% H = 7,6% N = 4,6%
Fundet: C = 66,7% H = 7,5% N = 4,4%.

Den ovenfor beskrevne 4-vinyloxycarbonylmorpholin opløses i 5 ml absolut ethanol indeholdende 1 ml 6 molær etherisk hydrogenchlorid. Blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer. Der tilsættes yderligere 1 ml 6 molær etherisk hydrogenchlorid, og blandingen opvarmes til tilbagesvaling i endnu 1 time, hvor tyndtlagschromatografi (TLC) viser fuldstændig omdannelse til et enkelt, mere polært, basisk produkt. Opløsningsmidlet fjernes, og remanensen behandles med 2 x 1 ml carbon-tetrachlorid og geninddampes. Den tilbageværende olie udrives med ethylacetat/ether, hvilket giver et farveløst fast stof, der omkrystalliseres fra ethylacetat/-jordolie (kogepunkt 80-100°C) benzin/methanol (kun i spor-

0

mængder), hvilket giver 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-6-methylmorpholin-hydrochlorid (tilsyneladende $2R^x$, $6R^x$ -konfiguration) som et farveløst fast stof (udbytte 0,55 g), smeltepunkt $130-132^{\circ}\text{C}$.

5

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C = 61,9% H = 8,2% N = 5,15%

Fundet: C = 62,2% H = 8,2% N = 4,7%.

Eksempel 27

10

2-Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methylmorpholin

15

4,55 g 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin (isomer A fra eksempel 4), 3,0 ml svarende til 4,62 g 2,2,2-trichlorethylchlorformiat og 2,75 g kaliumcarbonat opvarmes sammen under tilbagesvaling i 175 ml 1,2-dichlorethan i 60 timer. Den afkølede opløsning ekstraheres med 3 x 100 ml 2 molær saltsyre og derpå med 50 ml mættet saltvand. De kombinerede vandige faser ekstraheres tilbage en gang med 100 ml ether, og de kombinerede organiske faser tørres (Na_2SO_4) og inddampes, hvorved den rå urethan efterlades som en brun olie (udbytte 7,1 g).

20

Den rå urethan (7,1 g) omrøres med 7,1 g zinkstøv i 9:1 (efter rumfang/rumfang) eddikesyre/vand i 4,5 timer ved stuetemperatur. Overskuddet af zink fjernes ved filtrering, og der vaskes med 25 ml iseddike. Det kombinerede filtrat og vaskningerne inddampes under nedsat tryk til ca. 10 ml, og resten fortyndes med 25 ml vand og gøres basisk med 0,88 molær ammoniak. Det fældede produkt ekstraheres over i 4 x 50 ml ether, tørres (Na_2SO_4) og inddampes, hvorved efterlades rå 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-6-methylmorpholin (tilsyneladende $2R^x$, $6R^x$ -konfiguration) som en klar brun olie (udbytte 3,19 g).

30

2,75 g af den ovenfor omtalte rå olie i 50 ml toluen behandles under nitrogen med 48 ml diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) (25 ml/% i toluen), og blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 20 timer. TLC indicerer 30%'s

35

0

reaktion efter dette tidsrum. Yderligere 105 ml 1 molær DIBAL-H i hexan tilsættes, og hexanopløsningsmidlet uddestilleres under nitrogen i 3 timer, indtil toluen destillerer over. Resten koges derpå under tilbagesvaling i yderligere 38 timer. Blandingen afkøles og opbevares natten over under nitrogen, hvorpå den afkøles i tøris-acetone. 8,5 ml methanol tilsættes forsigtigt dråbevis, hvilket resulterer i voldsom udvikling af hydrogen og varme. Når reaktionen er ophørt, tilsættes dråbevis ca. 3 ml mættet Rochelle-salopløsning. Blandingen tillades derpå at opvarmes langsomt fra -78°C til 0°C , og der tilsættes yderligere 100 ml Rochelle-saltopløsning. Der sker igen en eksoterm dekomponering, som styres ved at anbringe reaktionsblandingen igen på et bad ved -78°C . Efter genopvarmning er den eksoterme reaktion mindre voldsom og klinger til sidst ud. Yderligere 300 ml Rochelle-saltopløsning, 200 ml ether og 100 ml toluen tilsættes, og blandingen omrøres i tre kvarter. Faserne adskilles derpå let. Den vandige fases pH bringes til ca. 8,5. Den vandige fase ekstraheres med 4 x 100 ml ether. De kombinerede organiske faser tørres (Na_2SO_4) og inddampes, hvilket giver 2,86 g lyserødt gummi, der udkrystalliseres efter podning og udrivning med en lille smule acetonitril, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse som et lyserødt fast stof med smeltepunkt $75-105^{\circ}\text{C}$.

Det faste stof omdannes til sit hydrochlorid, hvorved fås den i overskriften anførte forbindelse som hydrochloridet (tilsyneladende $2R^x$, $6R^x$ -konfiguration) i form af lyserødlige krystaller (udbytte 1,91 g).

30 Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2, \text{HCl}$: C = 60,6% H = 7,8% N = 5,4%

Fundet: C = 60,4% H = 7,7% N = 5,4%.

0

Eksempel 284-Cyclopropylmethyl-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methylmorpholin

1,3 g 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methylmorpho-
 5 lin (produktet fra eksempel 27) suspenderes i 20 ml di-
 chlormethan, og der tilsættes 1,7 ml triethylamin. 0,54 ml
 svarende til 0,63 g cyclopropancarbonylchlorid tilsættes
 dråbevis, hvilket bevirker en betydelig eksoterm reaktion.
 Blandingen indelukkes tæt (forsegles) og tillades at af-
 10 køle spontant. Efter 2 minutter begynder produktet at
 krystallisere, og det faste stof indsamles efter 5 timer
 og vaskes med 2 x 10 ml dichlormethan. Infrarød analyse
 (IR) indicerer, at det faste stof indeholder triethylamin-
 hydrochlorid, så det genopløses i 200 ml chloroform og
 15 vaskes med 25 ml 2 molær HCl, 50 ml vand og 25 ml mættet
 natriumchloridopløsning og tørres (Na₂SO₄). Fjernelse af
 opløsningsmidlet giver et farveløst fast stof (udbytte
 0,79 g af høst A).

Dichlormethanfiltratet og vaskningerne fortyndes
 20 til 70 ml og vaskes med 2 x 25 ml 2 molær saltsyre, tør-
 res (Na₂SO₄) og inddampes, hvilket efterlader et fast stof
 (udbytte 0,68 g høst B). De faste stoffer A) og B), kom-
 bineres og omkrystalliseres fra methanol, hvilket giver
 4-cyclopropancarbonyl-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methyl-
 25 morpholin-semimethanolat (tilsyneladende 2R^x, 6R^x-konfigura-
 tion) som farveløse krystaller (udbytte 0,65 g) med smel-
 tepunkt 228-229°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₇H₂₃NO₃, 1/2 CH₃OH: C = 69,5% H = 8,25% N = 4,6%
 30 Fundet: C = 69,6% H = 8,0% N = 4,1%.

Det ovenfor fremstillede 4-cyclopropancarbonyl-
 morpholin (0,73 g) og 0,25 g lithiualuminiumhydrid opvarmes
 sammen til tilbagesvaling i 50 ml tør tetrahydrofuran i 4,5
 35 timer. Den afkølede blanding behandles med 50 ml kaliumna-

0 triumtartratopløsning, omrøres indtil aluminiumsaltene er opløst, afpufres til pH 7,8 med 50 ml mættet ammoniumchloridopløsning, og den organiske fase skilles fra. Den van-
 5 dige fase ekstraheres med 3 x 50 ml ether, og de kombi-
 nerede organiske faser tørres (Na_2SO_4) og inddampes, hvorved efterlades en olie indeholdende spor af vand. Olien geninddampes med en blanding af 100 ml toluen og 20 ml ethanol, hvorved efterlades en klar lysebrun olie (udbytte 0,77 g). Denne olie optages i 5 ml ethylacetat og sæt-
 10 tes til en opløsning af 48 g toluen-p-sulfonsyre-monohydrat i 5 ml varm ethylacetat. Der dannes et krystallinsk fast stof næsten omgående, som indsamles, vaskes med 10 ml ethylacetat og 10 ml ether og tørres, hvilket giver 4-cyclopropylmethyl-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methyl-
 15 morpholin-toluen-p-sulfonatsalt (tilsyneladende $2R^x$, $6R^x$ -konfiguration) som fine farveløse filtagtige nåle (udbytte 0,96 g).

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C = 64,4% H = 7,4% N = 3,1%

20 Fundet: C = 64,9% H = 7,6% N = 2,7%

Eksempel 29

2,6-Diethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methylmorpholin

2,6-Diethyl-6-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-3-mor-

25 pholinon fremstillet ved en analog fremgangsmåde med den i eksempel 3 a) og c) beskrevne, idet man dog anvender 2-brombutanoylchlorid i stedet for brompropionylbromid, reduceres med lithiualuminiumhydrid ved en analog fremgangsmåde med den i eksempel 4 anførte, hvilket giver den
 30 i overskriften nævnte forbindelse som hydrochloriderne:

Isomer A-hydrochlorid (tilsyneladende $2R^x$, $6R^x$ -konfiguration) smeltepunkt $190,5-191,5^\circ\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{HCl}$: C = 64,1% H = 8,7% N = 4,7%

35 Fundet: C = 64,7% H = 8,8% N = 4,95%.

0

Isomer B-hydrochlorid (tilsyneladende $2R^x$, $6S^x$ -konfiguration), smeltepunkt $219-222^{\circ}\text{C}$.

Analyse som anført for isomer A ovenfor

Fundet: C = 64,0% H = 9,0% N = 4,9%.

5

Eksempel 30

2,6-Diethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4-methylmorpholin

Hydrochloridsaltene fra eksempel 29 omsættes med brombrintesyre ved en analog fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 5, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse som hydrochloriderne:

Isomer A-hydrochlorid (tilsyneladende $2R^x$, $6R^x$ -konfiguration) smeltepunkt $249-252^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling med sublimation fra 240°C).

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C = 63,0% H = 8,5% N = 4,9%

Fundet: C = 63,9% H = 8,8% N = 4,9%.

15

Isomer B-hydrochlorid (tilsyneladende $2R^x$, $6S^x$ -konfiguration), smeltepunkt $265-267^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling med sublimation fra 262°C).

Analyse som anført ovenfor under isomer A

Fundet: C = 63,0% H = 8,5% N = 4,7%.

25

Eksempel 31

2-(3-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-2-propylmorpholin

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 1 fremstilles 2-(3-methoxyphenyl)-2-propyloxiran ud fra trimethylsulfoniumiodid, 3-methoxybutyrophenon og natriumhydrid. Oxiragnet behandles med 33%'s ethanolisk methylamin, hvilket giver 3-methoxy- α -[(methylamino)]- α -propylbenzenmethanol, der isoleres som hydrochloridsaltet med smeltepunkt $168-170^{\circ}\text{C}$.

30

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C = 60,0% H = 8,5% N = 5,4%

35

Fundet: C = 60,6% H = 8,8% N = 5,4%.

0

12,0 g 2-Brompionylbromid i 100 ml dichlormethan sættes til det ovenfor anførte hydrochlorid (14 g) i 100 ml dichlormethan og 11,12 g triethylamin. Efter 2 timer ved stuetemperatur vaskes reaktionsblandingen med fortyndet
5 saltsyre og vand, tørres ($MgSO_4$) og inddampes til en olie (udbytte 19,3 g).

Olien opløses i 50 ml isopropylalkohol og sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 15 ml 10 molær natriumhydroxid og 80 ml isopropylalkohol. Efter 2 timer ved stue-
10 temperatur neutraliseres reaktionsblandingen med koncentreret saltsyre, alkoholen fjernes under nedsat tryk, og den herved fremkomne olie fortyndes med vand og ekstraheres over i toluen. Toluenekstrakterne tørres ($MgSO_4$) og inddampes til en olie, hvilket giver 14,5 g 6-(3-methoxy-
15 phenyl)-2,4-dimethyl-6-propyl-3-morpholinon som en blanding af diastereoisomere.

Efter reduktion med lithiumaluminiumhydrid fås 2-(3-methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-2-propylmorpholinet, idet isomerforholdet i dette tilfælde er 45% svarende
20 til isomer A og 55% svarende til isomer B. Diastereoisomere adskilles på silica.

Behandling af hver af isomerene med enten brombrinte-
syre under tilbagesvagling eller diisobutylaluminiumhydrid i toluen giver de to stereoisomere som anført i overskriften.

25 Til identifikation er fremstillet tosylatsaltene, som har følgende data:

Tosylatsaltet af ($2R^*$, $6R^*$)-stereoisomeren af 2-(3-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-2-propylmorpholin smelter ved 210-211°C.

30 Tosylatet af ($2R^*$, $6S^*$)-stereoisomeren af 2-(3-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-2-propylmorpholin smelter ved 235-236°C.

0

Biologisk afprøvning

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede nye forbindelsers nyttige og uventede gunstige farmakologiske virkning fremgår af følgende data for en række repræsentative forbindelser fremstillet som ovenfor og afprøvet ved de ovenfor anførte metoder til bestemmelse af henholdsvis analgetisk aktivitet (ved den med phenylbenzoquinon inducerede vridningsprøve) og af opiat-antagonistisk aktivitet, dvs. ifølge henholdsvis den af E. Siegmund m.fl. i Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, s. 729-731 beskrevne metode og den af Aceto m.fl. i Brit. J. Pharm. 1969, 36, s. 225-239 beskrevne metode. Resultaterne af disse to prøver er anført i nedestående tabel som antallet af responderende mus/doserede mus efter subcutan injektion af 25 eller 30 mg/kg eller alternativt som specifik værdi for ED₅₀.

15

Tabél (fortsat)

Forbindelse fremstillet ifølge eks.	R ²	R ⁷	R ¹	R ³ '	R ⁴ '	Analgetisk aktivitet	Opiat-antagonisme
27	H	H	Et	H	Me	ED ₅₀ 25 mg/kg	4/10 ved 25 mg/kg
	H	-CH ₂ ◁	Et	Me	H	ED ₅₀ 0/10 ved 25 mg/kg	ED ₅₀ 0,7 mg/kg
31	H	Me	Pr	H	H	ED ₅₀ 14,5 mg/kg	2/10 ved 25 mg/kg
	H	Me	Pr	Me	H	ED ₅₀ 0,25 mg/kg	0/10 ved 25 mg/kg
	H	CH ₂ CH	Et	Me	H	ED ₅₀ 0/10 ved 25 mg/kg	ED ₅₀ 3,0 mg/kg
		"					
		CH ₂					
	H	H	Et	Me	H	ED ₅₀ 2/10 ved 25 mg/kg	ED ₅₀ 4,8 mg/kg
	H	Me	Et	Pr	H	ED ₅₀ 0/10 ved 25 mg/kg	ED ₅₀ 0,1 mg/kg
	(-)	H	Me	Me	H	ED ₅₀ 25 mg/kg	ED ₅₀ 1,0 mg/kg
	(+)	H	Me	Me	H	ED ₅₀ 0,09 mg/kg	(additiv)

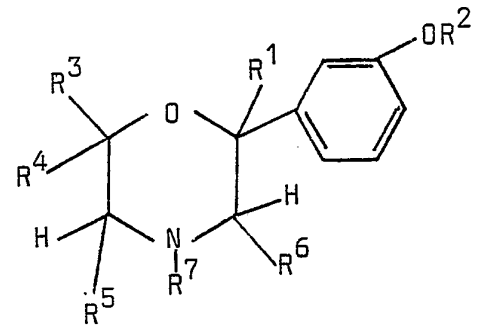
Af resultaterne i ovenstående tabel fremgår det tydeligt, hvilken uventet og værdifuld analgetisk og/eller opiat-antagonistisk aktivitet, man opnår ved subcutan indgift af en række repræsentative forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen. På grundlag af denne eksperimentelle godtgørelse, turde det således anses for sandsynligt, at også de resterende forbindelser som defineret ved formlen I deler denne gunstige farmakologiske virkning.

0

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et 2-phenylenmorpholinderivat med den almene formel

5



(I)

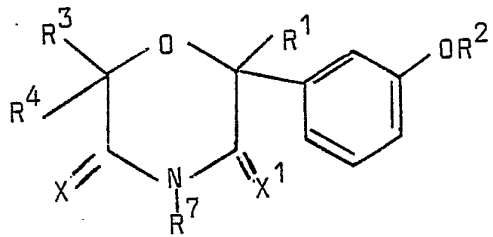
10

hvor R^1 er C_{1-6} alkyl, R^2 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, benzyl, C_{1-6} alkoxymethyl eller en C_{2-6} alkanoylgruppe, R^3 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller phenyl, R^4 , R^5 og R^6 hver for sig er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, med den forudsætning, at mindst én af grupperne R^5 og R^6 er hydrogen, og R^7 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-6} alkyl, 2-tetrahydrofurylmethyl eller C_3 - eller C_4 -cycloalkylmethyl, herunder dets optiske isomere, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

20

a) reducerer en forbindelse med den almene formel

25



(II)

30

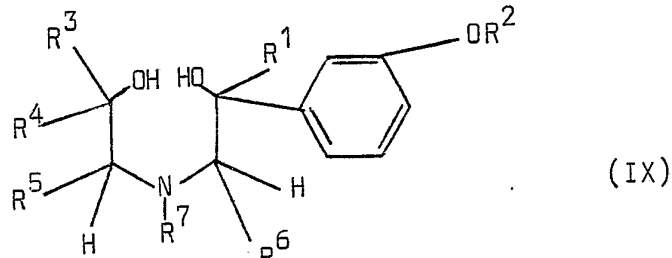
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^7 er som ovenfor defineret, X er oxo eller har delstrukturen $\begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, hvor R^5 er som ovenfor defineret, og X^1 er oxo eller har delstrukturen $\begin{matrix} R^6 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, hvor R^6 er som ovenfor defineret med den forudsætning, at mindst den ene af X og X^1 er oxo, eller at man

35

0

b) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^7 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller phenyl- C_{1-6} alkyl, cyclodehydratiserer en diol med den almene formel

5



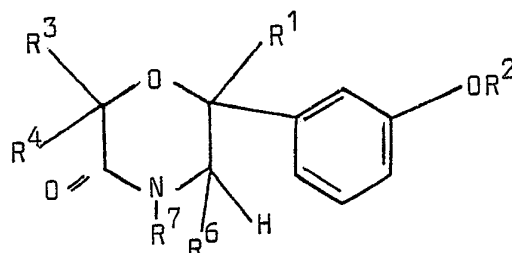
10 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som ovenfor defineret, og R^7 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller phenyl C_{1-6} alkyl, eller at man

c) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvori R^7 er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-6} alkyl, 2-tetrahydrofurylmethyl eller C_3 - eller C_4 -cycloalkylmethyl, N-alkylerer en forbindelse med den almene formel I, hvori R^7 er hydrogen, eller at man

d) til fremstilling af en forbindelse, hvori R^2 er hydrogen, deetherificerer en forbindelse med den almene formel I, hvori 20 R^2 er C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxyethyl eller benzyl, eller at man

e) til fremstilling af en forbindelse, hvori R^7 er hydrogen, dealkylerer eller debenzylrer en forbindelse med den almene formel I, hvori R^7 er C_{1-6} alkyl eller benzyl, 25 og om nødvendigt adskiller produktets isomere, frigør den frie base med formlen I fra et dannet syreadditionssalt og/eller omdanner en fri base med den almene formel I til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

30 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at en forbindelse med den almene formel



0

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 og R^7 er som defineret i krav 1, reduceres, og om ønsket en opnået fri base med den almene formel I omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

5

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at diolen med den almene formel IX cyclodehydratiseres under sure betingelser.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at en forbindelse med den almene formel I, hvor R^7 er hydrogen, N-alkyleres ved omsætning med et halogenid med den almene formel



15

hvor $R^{7'}$ er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-6} alkyl, 2-tetrahydrofurylmethyl eller C_3 - eller C_4 -cycloalkylmethyl, og Hal er et halogenatom, i nærværelse af et syrebindende middel eller til fremstilling af forbindelser, hvor R^7 er C_3 - eller C_4 -cycloalkylmethyl, ved omsætning med et C_3 - eller C_4 -cycloalkylcarbonylchlorid efterfulgt af reduktion.

20

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er C_{1-6} alkyl, deetherificeres ved behandling med hydrogenbromid, bortribromid eller diisobutylaluminiumhydrid.

25

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at der fremstilles forbindelser med den almene formel I, hvor R^1 er ethyl, R^2 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, R^4 , R^5 og R^6 er hydrogen, og R^7 er C_{1-6} alkyl.

30

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at der fremstilles 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

35

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved,

0

n e t ved, at der fremstilles (2R^x,6S^x)-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6-dimethylmorpholin eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
5 n e t ved, at der fremstilles 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-
-4,6-dimethylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-
-methylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-
morpholin, 2-(3-methoxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin,
2-(3-hydroxyphenyl)-2,4,6-trimethylmorpholin, 2-ethyl-2-
10 -(3-methoxyphenyl)-6-methylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-hy-
droxyphenyl)-6-methylmorpholin, 6-(3-methoxyphenyl)-
-2,2,4,6-tetramethylmorpholin, 6-(3-hydroxyphenyl)-2,2,4,6-
-tetramethylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4,6,6-
-trimethylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4,6,6-
15 -trimethylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-
-6-phenylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-
-6-phenylmorpholin, 2-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-
-6-phenylmorpholin, 2-(3-methoxyphenyl)-2,4-dimethylmor-
pholin, 2-(3-hydroxyphenyl)-2,4-dimethylmorpholin, 4-cyclo-
20 propylmethyl-2-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-6-methylmorpholin,
2,6-diethyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-methylmorpholin, 2,6-
-diethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-4-methylmorpholin eller 2-(3-
-hydroxyphenyl)-4,6-diphenyl-2-propylmorpholin eller et
farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf.